

Karlheinz. Hübers

1960

ÜBER DEN EINFLUSS DER KEIMDRÜSEN
AUF DIE KARIESENTSTEHUNG
(Tierexperimentelle Untersuchungen)

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Zahnheilkunde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

vorgelegt von
KARLHEINZ HÜBERS
Zahnarzt aus Klarenthal/Saar



Dekan: Professor Dr. H. Leicher

Referent: Privatdozent Dr. F. Rozeik

Correferent: Professor Dr. J. Kluczka

Tag der mündlichen Prüfung: 15. 6. 1960

Datum des Diploms 15. JUNI 1960

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Literatürüberlick	3
a) Experimentelle Karieserzeugung	3
b) Karieshemmende und -begünstigende Eigenschaften des Speichels	6
c) Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen der Beziehung zwischen Endokrinium und den Speicheldrüsen	9
A. Klinische Beobachtungen	9
B. Experimentelle Untersuchungen	9
aa) Hypophyse	9
bb) Thyreoidea	10
cc) Keimdrüsen	11
dd) Schlußbetrachtung der Voruntersuchung	17
III. Methodik der eigenen Untersuchungen	18
a) Kost	19
b) Kastration	19
c) Hormonsubstitution	20
d) Speicheldrüsenexstirpation	20
e) Kariesdiagnostik	21
f) Histologische Untersuchung der Submaxillarspeicheldrüsen .	22
IV. Ergebnisse	23
V. Besprechung der Ergebnisse	24
VI. Diskussion der Ergebnisse	24
VII. Zusammenfassung	27
VIII. Literaturverzeichnis	28

I. EINLEITUNG

Der erschreckend hohe Stand der Zahnkaries der heutigen zivilisierten Menschheit veranlaßte die Wissenschaftler in den letzten Jahrzehnten, den Ursachen dieser "Zivilisationskrankheit" besonders intensiv nachzuforschen. Man hatte festgestellt, daß die Karies beim Menschen proportional dem steigenden Lebensstandard und der Verfeinerung der Nahrung zunahm: Ausgrabungen zeigten, daß Völker mit urwüchsigen Lebensbedingungen einen sehr geringen Kariesbefall aufwiesen, z. B. die Bevölkerung in der Gegend des heutigen Deutschlands am Ende der Jungsteinzeit mit 2% (1), während der Kariesbefall der heutigen zivilisierten Menschheit bei 98% liegt. Man hat dieses Phänomen mit der Änderung der Ernährungsweise zu erklären versucht. In der rezenten Welt bestehen je nach Grad der Zivilisation und Ernährungsgepflogenheiten ganz bedeutende Unterschiede bezüglich des Kariesbefalls: der der noch primitiv lebenden Völker ist immer noch geringer als der der zivilisierten.

Über das Wesen der Karies wurden mehrere Hypothesen und Theorien aufgestellt, von denen die durch EULER (1) erweiterte MILLER'sche Theorie die Grundlage unserer heutigen Auffassung von der Karies darstellt: "Die Zahnkaries ist ein chemisch-parasitärer Zerstörungsprozeß an den Zahnhartsubstanzen, zu dessen Entwicklung mehrere Faktoren rein örtlicher oder aber örtlicher und allgemeiner Art zusammenwirken müssen."

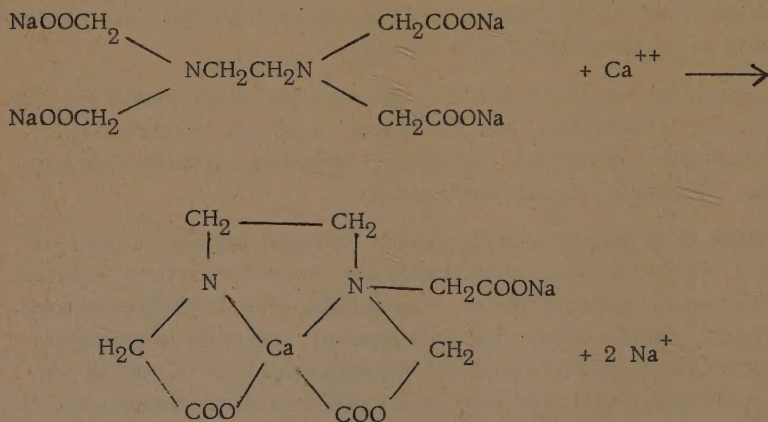
EULER unterscheidet kausale Momente, wie Säuren und Bakterien, und konditionale Momente, wie Zahnform, -stellung, -mineralisation, Speichelverhältnisse, Mundflora, Ernährung, endokriner Apparat, Konstitution, Rasse, Vererbung, Psyche und Umwelt.

Wenig bekannt ist allerdings noch die genaue Ätiologie der Karies, also das Wie, Wann, Warum und der genaue Beginn des kariösen Prozesses. Während MILLER (2) in erster Linie die Säuren, einschließlich der durch Bakterien gebildeten Säuren, für den Beginn des Kariesprozesses verantwortlich machte, räumte GOTTLIEB (3) den Bakterien die Vorrangstellung ein. Er sah in den Schmelzlamellen die Eingangspforten für die Bakterien in das Zahninnere, von wo aus - besonders von der Schmelz-Dentin-Grenze - der Zerstörungsprozeß rasch um sich greift. Beide Autoren sehen aber in dem Wechselspiel zwischen Säuren und Bakterien die kausalen Momente der Karies.

In neuerer Zeit haben SCHATZ und MARTIN (4, 5) eine Theorie aufgestellt, die die beiden oben angeführten zu vereinen sucht. Nach SCHATZ spielen

sich zwei Vorgänge gemeinsam ab: nämlich die Proteolyse der organischen Schmelzmatrixbestandteile durch Bakterien und der Angriff auf die Schmelzhartsubstanz durch Chelatoren. Chelatoren können sich im allgemeinen mit Metallen zu stabilen Komplexen verbinden, in denen das Metall nicht ionisiert ist; die gebildeten Komplexe haben Ringstruktur; wasserlösliche Komplexe können leicht fortgespült werden. Das Prinzip der Chelation ist in biologisch-enzymatischen Prozessen sehr verbreitet; so stellen z. B. Hämoglobin und Chlorophyll solche Komplexverbindungen dar; auch bei der Resorption von Knochen und Milchzahnwurzeln soll es sich um einen solchen Prozeß handeln. Chelatoren sind z. B. viele Bakterienprodukte, einschließlich Milchsäure, Lipide u. v. a. Nach SCHATZ werden durch den Abbau der organischen Schmelzmatrixbestandteile (Keratin und kleine Mengen Mukopolysaccharide und Lipide) Chelatoren frei, die mit dem Kalzium aus dem Schmelzapatit stabile Komplexverbindungen bilden, die wasserlöslich sind und fortgespült werden.

Das Prinzip der Chelation wird neuerdings zur Entkalkung von Zähnen benutzt. Die Natriumsalze des EDT, künstliche Chelatoren, haben die Fähigkeit, mit einer großen Anzahl von Metallionen lösliche, "nonionic chelates" zu bilden. Die Reaktion mit Ca soll folgendermaßen ablaufen (6):



Nach der Theorie von SCHATZ sind also für die Entstehung der Karies die aus den Kohlenhydraten entstehenden Gärungssäuren ohne Bedeutung. Tierexperimentelle Untersuchungen von KITE, SHAW und SOGNAES (7) haben aber ge-

zeigt, daß Ratten, die mittels Magensonde gefüttert wurden, trotz Anwesenheit von Bakterien keine Karies bekamen. Auch scheint SCHATZ die Wichtigkeit der organischen Schmelzmatrix überschätzt zu haben, da diese nur 2-4% ausmacht.

Abschließend kann also gesagt werden, daß die von MILLER aufgestellte Theorie in ihren Grundzügen noch immer Geltung hat.

Zur Klärung all der Fragen, die mit der Entstehung der Karies in Zusammenhang gebracht werden können, hat man sich das Tierexperiment zunutze gemacht. Neben Affen und Goldhamstern werden heute vorwiegend weiße Ratten zur Kariesforschung verwendet, nachdem es bei letzteren gelungen war, experimentell Karies zu erzeugen; ferner ist das Arbeiten mit Ratten wegen der dichten Generationsfolge und der hohen Widerstandskraft ertragreicher, ganz abgesehen von den geringeren wirtschaftlichen Aufwendungen.

II. LITERATURÜBERBLICK

a) Experimentelle Karieserzeugung

Als einer der ersten Forscher auf dem Gebiet der experimentellen Karieserzeugung an weißen Ratten veröffentlichte BUNTING (8) 1925 die Ergebnisse seiner Fütterungsversuche. Die Kost bestand überwiegend aus Kohlenhydraten, denen in wechselnder Menge Eiweiße und Fette beigegeben wurden. Am meisten Karies wurde festgestellt bei kohlenhydratreicher und eiweißarmer Kost, während umgekehrt keine Karies auftrat.

Ähnliche Versuche führten 1931 HOPPERT, WEBBER und CANNIFF (9) durch. Einen großen Aufschwung machte die Kariesforschung in den USA nach dem Zweiten Weltkrieg, die an Intensität noch immer zunimmt. Da die Karies u. a. ein Ernährungsproblem ist, wandte man sich in erster Linie an die systematische Untersuchung des Einflusses verschiedener Kostformen auf das Zahnsystem, wobei darauf geachtet wurde, daß die Kost vollwertig war, d. h. auch Vitamine und Spurenelemente enthielt. Es wurden viele kariogene Kostformen zusammengestellt, denen allen ein hoher Prozentsatz an gärungsfähigen Kohlenhydraten zugrunde liegt. SHAW (10) hat an Baumwollratten eine Kost untersucht, die sich zusammensetzte aus

Labco-Kasein	18%
Sucrose	73%
Salze	4%
Öl	5%.

Während der Kariesbefall bei dieser Futterzusammenstellung sehr hoch war, konnte bei Verfütterung derselben Kost, bei der lediglich die Sucrose durch Dextrin ersetzt war, fast keine Karies festgestellt werden. Auch die Steenbock stock ration no 14, die wie folgt zusammengesetzt ist, zeigte keine kariogene Wirkung:

Gemahlenes Korn	71, 5%
Leinsam-Öl	15%
Alfalfa-Blätter	2%
CaHPO ₄	1%
NaCl	0, 5%
Rohkasein	5%
Butter	5%.

Weitere Fütterungsversuche stellte SHAW (11) mit Albinoratten an, die sich zur experimentellen Karieserzeugung ebenso gut eignen wie Baumwollratten. Der kaloriengleiche Ersatz eines Teils der Sucrose durch Fett und Eiweiß bei einer kariogenen Kost ergab eine wesentliche Kariesverringerung im Vergleich zu den Kontrollen. Weiterhin kariesvermindernd wirkte der kaloriengleiche Ersatz von 10 und 20 Teilen Sucrose durch Speck, und zwar proportional der steigenden Fettmenge; auch die Erhöhung des Kaseingehaltes von 24% auf 50% auf Kosten der Sucrose wirkte der Kariesentwicklung entgegen (12).

Aufgrund von Experimenten an Albinoratten stellte KEARNEY (13) fest, daß neben der Zusammensetzung der Kost in bezug auf Karieserzeugung auch die Größe der Nahrungsteilchen eine Rolle zu spielen scheint: bei Verfütterung von grobkörniger Kost trat mehr Karies auf. KEARNEY erklärt dies mit Schmelzabsprengungen, auf deren Boden Karies erfolgt. Wahrscheinlich spielen aber hier genetische Fragen mit, da SHAW (10) bei Baumwollratten in ähnlichen Versuchen keine Unterschiede im Kariesbefall und -ausmaß durch Veränderung der Korngröße der Stock- und Dextrinration erzeugen konnte.

Auch wurden Einflüsse von Stallart und Streu (Hobelspäne usw.) auf die Kariesentwicklung der Versuchstiere festgestellt. Bei Baumwollratten (14), die in Metallkäfigen mit Hobelspänen als Streu untergebracht waren, stellte sich eine wesentlich geringere Kariesfrequenz ein im Vergleich mit anderen Anordnungen der Unterbringung. Bei Albinoratten (11) konnten derartige Einflüsse nicht beobachtet werden.

Interessant sind auch die Versuche von KITE, SHAW und SOGNAES (7) im Hinblick auf die Rolle des direkten Kontaktes der Speise mit den Zähnen bei kariesempfindlichen Ratten: bei Fütterung mit der Magensonde wurde - im

Gegensatz zu den Kontrolltieren - kein Kariesauftritt beobachtet. Durch diesen Versuch wurde die Wichtigkeit der Retention von Speiseresten für die Entstehung von Karies unterstrichen, und ist ein kräftiges Argument gegen die Kariestheorie von SCHATZ (s. Einleitung).

Zur Durchführung von Kariesexperimenten bei Ratten eignen sich besonders die Tiere, die in hohem Maße kariesanfällig sind. Die Züchtung solcher kariesempfindlichen Ratten geschieht im allgemeinen durch Verabfolgung kariogener Kost über mehrere Generationen hinweg. Dabei machte HUNT (15) aber die Feststellung, daß einige Stämme trotz der von ihm verabreichten kariogenen Kost keine Karies aufzeigten und daß diese Kariesresistenz mit steigender Zahl der Generation zunahm, wie aus nachstehender Tabelle zu entnehmen ist:

Generation	A	B
2	57	116
3	43	143
4	37	168
5	32	186
6	29	248
7	38	245
8	29	221
9	30	395
10	30	310
11	22	392
12	24	316
13	21	
14	18	
15	13	

Tabelle Nr. 1

Erläuterung zu Tabelle Nr. 1:

A = Kariesempfindlicher Stamm

B = Kariesresistenter Stamm

Die Zahlen geben die Tage bis zum Auftreten der ersten Karies an.

b) Karieshemmende und -begünstigende Eigenschaften des Speichels

Die Annahme von Beziehungen zwischen dem Speichel - sowohl dessen Quantität als auch Qualität - und dem Kariesgeschehen ist vollauf berechtigt; man denke nur an das enorme Kariesausmaß, das wir bei partieller und totaler Xerostomie vorfinden.

Über den Einfluß der Quantität und Qualität des Speichels auf die Karies gibt die experimentelle Xerostomie von Ratten Auskunft. Die Japaner KONDO, ICHIKAWA und ARAI (16) haben, verglichen mit den Kontrollen, bei speicheldrüsenexstirpierten Ratten (Parotis und Gl. submaxillaris) einen beträchtlichen Anstieg des Kariesbefalls festgestellt. Die Exstirpation der Parotiden allein ergab einen ähnlichen, aber weniger starken Anstieg des Kariesbefalls. In beiden Gruppen waren die Molaren des Unterkiefers in einem höheren Grad befallen als die des Oberkiefers.

CHEYNE (17) führte verschiedene Kombinationen von Exstirpationen der vier Speicheldrüsenpaare der Ratte durch. Den größten Kariesbefall fand er, wenn Parotis und Gl. submax. gleichzeitig entfernt worden waren, während die Exstirpation der Parotis allein oder die kombinierte Entfernung der Submaxillar-Sublingual-Speicheldrüsen nicht denselben destruktiven Effekt erreichte wie die Exstirpation der zwei Drüsenpaare zusammen.

KLAPPER (18) berichtet über einen stärkeren Kariesbefall der ersten Molaren gegenüber den dritten Molaren bei entspeichelten Syrischen Hamstern, - eine Tatsache, die den Beobachtungen bei nichtoperierten Tieren entgegengesetzt ist.

SCHWARTZ und SHAW (19) kamen bei selektiven Speicheldrüsenexstirpationen zu dem Ergebnis, daß die Parotiden und Submaxillarspeicheldrüsen in bezug auf die Karieswiderstandsfähigkeit die wichtigsten sind; stark erhöhter Kariesbefall zeigte sich bei den Tieren, denen entweder die Parotiden oder die Submaxillarspeicheldrüsen entfernt worden waren. Die einseitige Exstirpation dieser großen Speicheldrüsen soll auf derselben Seite einen Kariesbefall ergeben haben, der erheblich größer war als auf der intakten Seite; letzterer war nur unwesentlich vom normalen abweichend.

KELLER, HUNT und HOPPERT (20) untersuchten das zeitlich frühere oder spätere Einsetzen der Karies bei kariesresistenten und -empfindlichen Ratten in Abwesenheit des Parotisspeichels. Die Kariesentwicklung war in beiden Stämmen

im wesentlichen die gleiche wie bei den Kontrollen, woraus die Autoren den Schluß zogen, daß der vererbte Unterschied zwischen kariesempfindlichen und kariesresistenten Stämmen der HUNT-HOPPERT-Zucht nicht auf einer Substanz oder Substanzen im Parotissekret allein beruht.

Zum Zweck der experimentellen Erzeugung von hohen Kariesquoten untersuchte SHAW (21) die Wirkung der Entspeichelung auf Rattengebisse, bei denen die Zähne des Oberkiefers extrahiert worden waren: der Kariesbefall der Unterkiefermolaren wurde durch die Speicheldrüsenexstirpation nicht erhöht. Dieses Ergebnis ist einleuchtend, wenn man sich vergegenwärtigt, daß durch das Fehlen der oberen Molaren und ihres Kaudrucks die Retentionsmöglichkeiten der Speisereste in den Fissuren der unteren Molaren geringer geworden sind.

Neben der Speichelmenge ist auch dessen Zusammensetzung von ausschlaggebendem Einfluß auf das Kariesgeschehen. Es soll an dieser Stelle nur auf die wichtigsten Inhaltsstoffe eingegangen werden, die dem Speichel eine karieshemmende bzw. kariesfördernde Eigenschaft verleihen.

Bekanntlich unterliegt die Speicheldrüsenfunktion einer hormonellen und vegetativen Steuerung, die sich auf die Beschaffenheit des Sekrets auswirkt. - RATHJE (22) untersuchte die Einflüsse der Sekretionsgeschwindigkeit und Viskosität des Speichels, die vor allem durch seinen Gehalt an Mucin bestimmt wird, auf den Kariesbefall. RATHJE fand, daß eine stärkere Kariesanfälligkeit mit einer größeren Viskosität und geringeren Sekretionsgeschwindigkeit des Speichels zusammenfiel. Es wurde vermutet, daß die Kariesanfälligkeit durch Sympathikotonie der Speicheldrüsen hervorgerufen wird, da hohe Viskosität und geringe Speichelmenge kennzeichnend für eine sympathikotone Einstellung der Speicheldrüsen sind.

Menge und Viskosität des Speichels bestimmen also seine mechanische Aufgabe, nämlich als Spül- und Reinigungsmittel der Zähne zu wirken. Im Mund durch Retention von Speiseresten entstandene Gärungssäuren werden durch ihn verdünnt bzw. forgespült. Je mehr Speichel, desto stärker ist die Verdünnung der Säuren, und, nach Meinung TRIMPLES (23), um so weniger Karies tritt auf. Nach allgemeinen zahnärztlich-klinischen Erfahrungen allerdings bedeutet ein Mehr an Speichel nicht unbedingt eine Garantie gegen Karies; eine geringe Speichelmenge jedoch geht immer mit einem größeren Kariesbefall einher. WANNEN-MACHER (24) nimmt bei hoher Viskosität und geringer Speichelabsonderung die Bildung einer Mucinschicht über den Plaques, Fissuren usw. an, unter deren Schutz sich die "kleinen Säurefabriken" ungestört auswirken können; der darunter liegende Schmelz ist so den karieshemmenden Eigenschaften des Speichels entzogen.

Inwieweit der pH-Wert des Speichels in einer Beziehung zur Kariesfrequenz steht, ist nicht so leicht zu entscheiden, zumal die Wasserstoffionenkonzentration des Speichels mannigfachen Schwankungen unterworfen ist. WORTH (25) gibt einen Mittelwert von 6,026 an bei einem Schwankungsbereich von pH 4,68 bis pH 7,68. ERICSSON (26) nimmt an, daß bei pH-Werten des Speichels unter 5,5 damit gerechnet werden muß, daß der Speichel selbst lösend auf den Zahnschmelz einwirkt.

Genauere Auskünfte über die Beziehung des Säure-Basen-Verhältnisses des Speichels zur Kariesfrequenz werden durch die Bestimmung des Speichel-Pufferungsvermögens gewonnen. Statistisch sichere Beziehungen ergaben sich nur zwischen der Pufferung gegen Säuren und der Kariesdisposition. So fand LAMMERS (27) bei hoher Pufferung gegen Säuren negative bzw. niedrige Laktobazillus-Indices und klinische Kariesresistenz.

TURNER (28, 29) et al. fanden sogar, daß die für die Pufferung gegen Säuren gefundenen Werte sich auch zur Lokalisation der Karies in Beziehung bringen ließen. So hatten Kariesresistente die höchste Pufferung, Personen mit Molarenkaries folgten mit geringeren Werten, während bei Frontzahnkaries die niedrigsten Werte gefunden wurden. WERNER und HAFFER (27) konnten die gleiche Reihenfolge für den Laktobazillus-Index in Beziehung zur Karies aufstellen.

Im Hinblick auf die Kariesdisposition steht, nach LAMMERS (27), aber nicht das Abpuffern bereits entstandener Gärungssäuren im Vordergrund, sondern die Wachstumshemmung der sauren Symbiose über die Alkalisierung. Alle Faktoren, welche die Alkalisierung der gesamten Mundhöhle über den Speichel begünstigen, reduzieren die Kariesanfälligkeit; alle Faktoren, welche die Alkalisierung reduzieren, erhöhen die Kariesdisposition.

Ein wichtiges Selbstreinigungsmittel der Mundhöhle stellt das Parotisenzym Diastase dar, weil sie klebende Kohlenhydrate in wasserlösliche verwandelt. Je nachdem, ob die klebrigen Kohlenhydratreste spärlich oder reichlich vorhanden sind, wird sich die Diastaseaktivität karieshemmend bzw. kariesfördernd auswirken: spärliche Reste werden schnell verflüssigt und fortgespült, während reichliche Beläge nur oberflächlich angedaut und leicht vergärbarm gemacht werden und so einen besonders günstigen Nährboden für die säurebildende Bakterienflora ergeben. - Die Zufuhr überschüssiger Diastase wirkt sich in jedem Fall günstig aus (27).

1944 isolierten die Japaner ITO und Mitarbeiter (30) aus der Rinderparotis ein Protein, das in bemerkenswerter Weise die Verkalkung der Zähne sicherstellen

soll. Dieses Protein sah man als ein Hormon an, das vor allem für die normale Funktion und Konstitution der mesenchymatösen Organe verantwortlich sein soll, wie entsprechende Experimente ergaben. - Weitere Klärungen darüber sind noch im Gange.

c) Klinische Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen der Beziehung zwischen Endokrinium und den Speicheldrüsen

Da diese Arbeit sich mit der Beziehung der Keimdrüsen zur Kariesentwicklung befaßt, sei hier kurz eine Schilderung des bisher bekannten Einflusses des Endokrins auf die Speicheldrüsen erwähnt.

A. Klinische Beobachtungen

Während die Beziehungen der Keimdrüsen und der Schilddrüse zu den Speicheldrüsen als gesichert gelten können, herrscht über den Einfluß der übrigen endokrinen Drüsen auf die Speicheldrüsen noch keine Klarheit.

Der erhöhte Kariesbefall während der Pubertät und des Klimakteriums deutet auf eine gewisse Beziehung der Keimdrüsen zu den Speicheldrüsen hin; ebenso die bei Parotitis epidemica mitunter auftretende Schwellung der Hoden und Ovarien und die Atrophie der Parotis bei gleichzeitiger Genitalhypoplasie (58). - Bei Unterfunktion der Schilddrüse ist uns das klinische Bild der Trockenheit der Mund- und Rachenschleimhäute und der damit verbundenen Kariesanfälligkeit als Folge mangelhafter Speichelsekretion bekannt.

Auch scheint die Abnahme der Speichelsekretion beim unbehandelten Diabetes auf eine direkte oder indirekte Beziehung der Pankreasinseln zu den Speicheldrüsen hinzuweisen (54).

B. Experimentelle Untersuchungen

aa) Hypophyse

Veranlaßt durch die Entdeckung des sexuellen Dimorphismus' der Parotiden und Submaxillarspeicheldrüsen der Maus (31) und der Möglichkeit der Einflußnahme auf das histologische Bild dieser Speicheldrüsen durch verschiedene Hormone (s. u.), begann man mit systematischen Untersuchungen zur Klärung der Beziehung zwischen Speicheldrüsen und den endokrinen Organen. Daß man im

Rahmen dieser Tierexperimente der Hypophyse den Vorrang gab, erscheint im Hinblick auf ihre dominierende Stellung im Endokrinium gerechtfertigt. So haben LACASSAGNE und CHAMORRO (32) Exstirpationen der Hypophyse bei Mäusen durchgeführt und deren Auswirkung auf die Gl. submaxillaris untersucht. Es wurde eine hochgradige Atrophie der mukösen Endstücke festgestellt, die durch Gaben von männlichem Sexualhormon wieder normalisiert wurde; allerdings waren höhere Dosen und eine zeitlich längere Verabreichung nötig als bei kastrierten oder ovariectomierten Tieren.

Im Amerika stellten BIXLER, WEBSTER und MUHLER (33) ähnliche Versuche mit Ratten an. Dabei wurden die histologischen Veränderungen in der Parotis und der Submaxillar-Speicheldrüse genauer beschrieben: die Hypophysektomie rief eine Atrophie des Gangsystems der Submaxillaris und ein vollständiges Verschwinden der Sekretgranula in beiden Drüsen hervor. Es wurde die Wirkung verschiedener Hormone auf die Restitution zum normalen histologischen Bild dieser Drüsen untersucht. So verhinderten gleichzeitige Gaben von Testosteron und Thyroxin die oben beschriebenen Veränderungen sowohl in der Parotis als auch in der Submaxillarspeicheldrüse. Cortison schien keine bedeutende Wirkung zu haben, während es, mit Testosteron und Thyroxin zusammengegeben, sogar einen leichten gegenteiligen Effekt hatte.

Neben der Untersuchung der Wirkung weiterer Hormone auf die nach Hypophysektomie eingetretenen Speicheldrüsenveränderungen warfen SHAFER, CLARK und MUHLER (34) auch die Frage auf, ob zwischen der histologischen Struktur und der proteolytischen Aktivität der Speicheldrüsen eine Parallele besteht. Es wurde festgestellt, daß die Größe der Endstücke und ihr Gehalt an Granula eng mit der proteolytischen Tätigkeit zusammenhing, die durch eine vergleichende Färbetechnik bestimmt wurde.

bb) Thyreoidea

GRAD und LEBLOND (35) stellten eine Mitwirkung der Schilddrüse bei der Aufrechterhaltung der Speicheldrüsenfunktion fest. Thyroxin in Verbindung mit Testosteron seien für die normale Funktion der serösen Anteile der Gl. submaxillaris verantwortlich; bei Ratten, denen Schilddrüsen und Hoden entfernt worden waren, konnte Testosteron allein die darniederliegende Funktion der Speicheldrüsen nicht regenerieren.

ARVY und GABE (36) erzeugten durch Schilddrüsenexstirpation bei Mäusen eine Atrophie der Endstücke der Submaxillarspeicheldrüsen und stellten fest, daß die Atrophie durch Verabreichung von Thyroxin wieder behoben wurde.

MUHLER und SHAFER (37, 38, 39) untersuchten die Auswirkung einer gesteigerten oder verminderten Schilddrüsenfunktion auf den Kariesbefall bei Ratten. Gaben von schilddrüsenfunktionshemmendem Thiouracil und J 131 erhöhten den Kariesbefall beträchtlich, während die Zufuhr eines Schilddrüsenpräparats eine niedrigere Kariesfrequenz ergab. Eine histologische Untersuchung der Speicheldrüsen zeigte hauptsächlich Veränderungen in den mukösen Endstücken der Gl. submaxillaris: mit J 131 behandelte Tiere zeigten eine enorme Verkleinerung dieser Endstücke, während die Speicheldrüsen der Tiere, die getrocknete Schilddrüse erhielten, eine bedeutende Vergrößerung der Endstücke aufwiesen. Mit steigenden Dosen J 131 nahmen Kariesfrequenz und Funktionsuntüchtigkeit der Speicheldrüse zu.

Daß der erhöhte Kariesbefall bei Verminderung, und der verminderte Kariesbefall bei Erhöhung der Schilddrüsenfunktion über eine Änderung der Funktion der Speicheldrüsen vonstatten geht, zeigten auch Experimente an speicheldrüsenexstirpierten Ratten (40): die typischen Wirkungen von Testosteron, Thiouracil und getrockneter Schilddrüse auf die Kariesfrequenz gingen verloren (s. Tab. Nr. 2).

Gruppe	Anzahl d. Tiere	Endgew.	Kariesanstieg in %	
			vergl. m. Kontr.	vergl. m. Exst.
Kontrolle	15	241	---	- 33
Exst.	15	154	+ 50	---
Exst. + Test. [†]	15	169	+ 70	+ 14
Exst. + Thyr.	15	163	+ 77	+ 19
Exst. + Thio.	16	114	+ 113	+ 30
Exst. + Thio. + Test.	14	103	+ 124	+ 41
Exst. + Thyr. + Test.	12	159	+ 66	+ 11

Tabelle Nr. 2

[†]) Testosteron wurde in wässriger Suspension von 1, 25 mg pro Woche pro Tier i. m. gegeben.

cc) Keimdrüsen

Nachdem LACASSAGNE und CHAMORRO (32) die regenerationsfördernde Wirkung von Testosteron auf die atrophierten Submaxillarspeicheldrüsen von hypophysektomierten Mäusen festgestellt hatten, widmete man sich intensiver der Klärung der Beziehung zwischen Keimdrüsen und Speicheldrüsen, besonders der Gl. sub-

maxillaris, weil in ihr bei diesbezüglichen Untersuchungen die markantesten histologischen Veränderungen festgestellt wurden.

Um eine Vorstellung der schon berichteten (s.o.) und noch zu beschreibenden mikroskopischen Veränderungen in der Gl. submaxillaris zu vermitteln, sei die Beschreibung der normalen Histologie dieser Speicheldrüse von LACASSAGNE (31) angeführt: die Drüse, vom serösen Typ, besteht aus mehreren Teilen:

- 1) Acini, gebildet aus pyramidalen Zellen, deren apikale Enden ein Lumen begrenzen und deren Zytoplasma nach HE-Färbung einen bläulichen Farbton annimmt;
- 2) ein kurzes und enges Schaltstück, das den Acinus mit dem folgenden verbindet;
- 3) muköse Endstücke, deren hohe prismatische Zellen mit acidophilen Granula mehr oder weniger angefüllt sind und die mit ihrem apikalen Ende, je nach dem Sekretionszustand, eine mehr oder weniger enge Lichtung begrenzen;
- 4) schließlich Ausführungsgänge, die in die Sekretrohre ohne Unterbrechung ihre Fortsetzung finden.

Bei der Untersuchung von histologischen Schnitten der Submaxillarspeicheldrüsen von Mäusen beiderlei Geschlechts, die mit männlichen und weiblichen Sexualhormonen behandelt worden waren, bemerkte LACASSAGNE (31) bestimmte gegensätzliche Strukturveränderungen: unter dem Einfluß von weiblichen Sexualhormonen erleiden die acinösen Gebilde gegenüber den mukösen Endstücken eine Vergrößerung; ihre Zellen sind trübe, fein granuliert, viel klarer basophil; demgegenüber scheinen die mukösen Endstücke in einem Stadium der funktionellen Ruhe: ihr Durchmesser ist verkleinert und ihr Lumen vergrößert; die meisten, wenig scharf hervorgehobenen Zellen enthalten nur eine kleine Menge oder überhaupt keine Granula. - Bei der Testosteron-Behandlung ist das Bild umgekehrt: die Acini nehmen zwischen den vergrößerten mukösen Endstücken einen reduzierten Platz ein; ihre Zellen sind hell und vakuolisiert. Im Gegensatz dazu scheinen die Zellen der mukösen Endstücke hypertrophiert und meist derart von verschiedenen großen Granula angefüllt, daß ihre Konturen unsichtbar geworden sind; ihr deformierter Kern ist entweder gegen die äußere Zellwand gedrückt oder maskiert; ihre apikalen Basen verlegen die Lichtung. Die Ausführungsgänge sind dilatiert und mit Sekret gefüllt.

Diese Erkenntnisse führten LACASSAGNE zu der Überlegung, ob nicht einige dieser Charakteristika bei normalen ausgewachsenen Mäusen wiederzufinden

seien. In der Tat fand er seine Annahme von einem sexuellen Dimorphismus der Gl. submaxillaris bei Mäusen bestätigt: die Drüse des Männchens ist charakterisiert durch das Vorherrschen der granulierten Zellen, die die Endstücke bilden. Die Drüse des Weibchens zeichnet sich aus durch die Prädominanz der acinösen Gebilde. Unter dem Einfluß von Testosteron nimmt die Gl. submaxillaris der weiblichen Maus den männlichen Typ an, während umgekehrt die Drüse des Männchens nach Follikulin-Gaben den weiblichen Typ aufweist. - Daraus glaubt LACASSAGNE folgern zu können, daß diesen Strukturveränderungen Unterschiede in der Qualität des sezernierten Speichels bei beiden Geschlechtern entsprechen müssen.

Einen sexuellen Dimorphismus stellten LACASSAGNE und CAUSSÉ (41) auch bei der Gl. retrolingualis der Maus fest: bei der männlichen Maus befinden sich normalerweise unter den Zellen der intralobulären Ausführungsgänge gewisse granulierten, sezernierende Elemente, die weder beim Weibchen noch beim kastrierten Männchen zu finden sind. Nach einer längeren Behandlung mit Androgenen sind diese Gänge vorwiegend aus solchen granulierten Zellen gebildet, sowohl beim Weibchen wie auch beim Kastraten.

BULLIARD und DELSUC (42) stellten in der Gl. retrolingualis und der Parotis der Ratte morphologische Veränderungen fest, hervorgerufen durch männliches Hormon und Kastration. Beide Drüsen zeigten Unterschiede im Durchmesser der Acini, der Zell- und Kerngrößen und der Sekretionsmenge. Diese Strukturveränderungen und deren Erzeugung sind mit den Ergebnissen vergleichbar, die LACASSAGNE in der Gl. submaxillaris beobachtet hat.

Auf diesen Ergebnissen aufbauend, begann man in Amerika, die Beziehungen zwischen Keimdrüsen, Speicheldrüsen und Kariesfrequenz intensiver zu untersuchen. MUHLER und SHAFER (43) befaßten sich besonders mit der Wirkung von Orchiektomie, Ovariektomie und Sexualhormongaben auf die Karies bei Ratten. Um den Kariesbefall in Zahlen ausdrücken zu können, wählte man drei Klassifikationen: Nr. 1 wurde für eine sehr kleine Läsion benutzt, die nicht den Schmelz durchdrang; Nr. 2 war Läsionen vorbehalten, die sich über den Fissurengrund bis ins Dentin erstreckten und eine relativ große Fläche einnahmen, ohne aber über die eigene Fissur oder über den eigenen Höcker hinauszureichen; Nr. 3 wurde angewandt, wenn der Kariesprozeß Höcker und Fissur vollkommen zerstört hatte und die Pulpa miteinbezogen war. - Anzahl und Größe der Läsionen werden durch eine Zahl, dem Kariesausmaß (SI) ausgedrückt: Nr. 1, wenn weniger als 1/4 des Zahns durch Zerfall zerstört ist; Nr. 2, wenn die Zerstörung 1/4 bis 1/2 beträgt; eine Zerstörung über 1/2 erhält die Nr. 3.

Wie aus Tabelle Nr. 3 hervorgeht, ist der Kariesbefall bei kastrierten männlichen Ratten bedeutend geringer als bei den Kontrollen, während ovariektomierte Tiere einen statistisch nicht bedeutenden Kariesanstieg verzeichnen. Gaben von Testosteron scheinen bei den männlichen Kontrolltieren die Karies zu erhöhen, während dasselbe Hormon bei kastrierten Männchen den kariösen Zerstörungsprozeß, verglichen mit den Kontrollen, zu reduzieren scheint. Dem Hormon gelang es demnach nicht, den durch Kastration reduzierten Kariesbefall auf den Stand der Kontrollen zu bringen. - Gaben von Diäthylstilbestrol scheinen bei den weiblichen Kontrolltieren die Karies zu vermindern, während sie bei ovariektomierten Tieren beträchtlich anstieg. - Die weiblichen Kontrolltiere hatten weniger Karies als die männlichen, doch ist der Unterschied nicht bedeutend.

Tiergruppe	Anzahl d. Tiere	Zahl d. Läsion.	Kariesbefall	SI
Kontrollen	17	8,0	4,70	10,40
Kontrollen +Hormone	13	8,9	5,15	11,82
Kastriert	17	6,5	4,31	8,21
Kastriert +Hormone	12	7,4	4,50	10,30
Kontrollen	16	7,1	4,60	9,30
Kontrollen +Hormone	12	6,5	4,50	8,50
Kastriert	17	8,4	4,70	10,01
Kastriert +Hormone	13	9,0	5,30	11,50

Tabelle Nr. 3

Diese Ergebnisse decken sich z. T. mit denen von SHAW (44), der allerdings nur die Wirkung der Gonadektomie auf die Kariesfrequenz bei weißen Ratten und Baumwollratten untersucht hatte. Während SHAW bei kastrierten männlichen Ratten, ebenso wie MUHLER und SHAFER (s.o.), eine Reduktion der Kariesfrequenz feststellt, sind die Ergebnisse bei ovariektomierten Tieren entgegengesetzt. SHAW stellt auch hier eine Kariesverminderung fest, wenn auch geringer als bei den Männchen.

Die Wirkung zweier Androgene (Testosteron und Methylandrostenediol) und Östrogene (Östradiol und Diäthylstilbestrol) auf die Kariesfrequenz von gonad-

ektomierten und nichtoperierten geschlechtsunreifen Ratten wurde von MUHLER und SHAFER (45) miteinander verglichen: im Gegensatz zu den auf Seite 14 beschriebenen Ergebnissen zeigten die Androgene sowohl auf Kontrollen als auch auf kastrierte Männchen keinen Einfluß in deren Kariesfrequenz. Bei den weiblichen Kontrolltieren wurde die Kariesfrequenz durch Östrogene beträchtlich erhöht.

Tiergruppe	Anzahl d. Endst. pro Fl. einheit MW	Durchmesser d. Endst. (μ) MW
Kontrollen	17 $\pm$ 4,3	45 $\pm$ 2,9
Kontrollen + Testosteron	21 $\pm$ 3,3	49 $\pm$ 2,5
Kastriert	5 $\pm$ 3,0	37 $\pm$ 2,5
Kastriert + Testosteron	23 $\pm$ 3,5	51 $\pm$ 1,7
Kontrollen	16 $\pm$ 3,8	45 $\pm$ 1,6
Kontr. + Diäthylstilbestr.	5 $\pm$ 4,3	36 $\pm$ 1,2
Kastriert	8 $\pm$ 2,3	40 $\pm$ 1,7
Kastr. + Diäthylstilbestr.	4 $\pm$ 2,0	36 $\pm$ 1,1

Tabelle Nr. 4

Während die oben angeführten Arbeiten sich nur mit dem Einfluß von Kastration und Sexualhormonen auf die Kariesfrequenz befaßten, untersuchten SHAFER und MUHLER (46) auch deren Wirkung auf die Speicheldrüsen. Kastration und Hormongaben riefen in den Submaxillarspeicheldrüsen der Versuchsratten wesentliche Veränderungen in deren histologischem Bild hervor. Besonders augenfällig war die stark schwankende Anzahl der mukösen Endstücke und deren Halbmesser in den verschiedenen Gruppen. Gemäß der ungleichen Verteilung der mukösen Endstücke in der Drüse ist die Bedeutung ihrer Anzahl pro Flächeneinheit möglicherweise minimal, ausgenommen in Fällen von großer Differenz. Wie Tabelle Nr. 4 zeigt, liegt die Anzahl der mukösen Endstücke bei kastrierten männlichen Ratten weit unter der der Kontrollen, und die der testosteronbehandelten Tiere über der der Kontrollen. Zu diesem Speicheldrüsenbefund ließ sich die Kariesfrequenz der verschiedenen Gruppen in direkte Beziehung bringen (s. auch Tabelle Nr. 3). Die geringe Kariesfrequenz der kastrierten männlichen Ratten war mit einer geringen Anzahl muköser Endstücke der Gl. submaxillaris verbunden, während bei einer höheren Kariesfrequenz die Anzahl der Endstücke entsprechend größer war.

Es ist schwer zu sagen, ob die Kariesfrequenz in obigen Versuchen nun durch eine verminderte Qualität des Speichels oder durch eine Änderung der Speichelmenge beeinflusst worden ist. Obwohl Testosterongaben die Speicheldrüse in höchste Aktivität zu versetzen schienen (zunehmende Zahl der prall gefüllten mukösen Endstücke), ergab das klinische Bild einen erhöhten Kariesbefall. Das umgekehrte Bild zeigte sich bei den kastrierten männlichen Ratten, bei denen die Funktion der Speicheldrüsen, nach dem histologischen Bild zu urteilen, darniederzuliegen schien (spärlich verteilte, kleine muköse Endstücke), deren Kariesfrequenz aber gering war. - MUHLER und SHAFER neigten zu der Annahme, daß die Submaxillarspeicheldrüse möglicherweise eine endokrine Funktion haben könne und mit den anderen endokrinen Drüsen in Verbindung stehe.

In einer weiteren Arbeit über die Beziehung zwischen Gonaden, Speicheldrüsen und Kariesfrequenz berichten BIXLER, MUHLER und SHAFER (47) von einem beträchtlichen Rückgang der Karies bei Kastration von 30-Tage alten Rattenmännchen, während Ovariectomie in diesem Alter nur eine Tendenz zum Rückgang erkennen ließ. Kastration im Alter von 60 Tagen hatte bei beiden Geschlechtern keine bedeutende Wirkung auf die Kariesfrequenz. Bei Tieren, die sowohl kastriert wie auch speicheldrüsenexstirpiert waren, wirkte sich die Gonadektomie noch kariesvermindernd aus. Hormongaben bewirkten bei diesen Tieren einen Kariesbefall, der dieselbe Höhe erreichte wie bei Tieren, die nur entspeichelt waren.

Letzteres Ergebnis war der Anlaß zu einer weiteren Untersuchung: vorangegangene Arbeiten ließen annehmen, daß die Sexualhormone zur Aufrechterhaltung der normalen Histologie und Funktion der Speicheldrüsen bei der Ratte wichtig seien, und daß die Speicheldrüsen die Mittler seien, über die die Sexualhormone die Kariesfrequenz beeinflussen. Da in den Versuchen von MUHLER und SHAFER die Kastration ihre kariesvermindernde Wirkung sogar in Abwesenheit der großen Speicheldrüsen beibehielt, wurde der Einfluß von Sexualhormonen auf den Kariesbefall in speicheldrüsenexstirpierten Ratten nochmals untersucht (48): sowohl Orchiektomie als auch Ovariectomie ergaben eine deutliche Kariesverminderung; entsprechende Hormongaben eliminierten diesen Effekt der Kastration und brachten den Kariesbefall auf den Stand der Kontrolltiere (entgegen den Ergebnissen in der vorigen Arbeit). - Zu diesem Widerspruch erfolgt eine Stellungnahme am Schluß dieses Kapitels und im experimentellen Teil. - Obwohl die Speicheldrüsenexstirpation die Kariesfrequenz um rund 60% erhöhte, behielt die Kastration bei speicheldrüsenexstirpierten Tieren ihre kariesreduzierende Wirkung bei, und zwar um 35%. Der Karies-

befall der Tiere, die sowohl kastriert als auch entspeichelt waren und Hormongaben erhielten, war gleich dem Kariesbefall der nur entspeichelten Tiere. Während MUHLER, SHAFER und BIXLER festgestellt hatten, daß die großen Speicheldrüsen in der Beziehung zwischen Thyreoidea und Karies wichtig sind (s. o.), legten ihnen obige Versuchsergebnisse nahe, anzunehmen, daß die Sexualhormone in einer anderen, noch ungeklärten Art und Weise auf die Karies einwirken.

Im Rahmen von Untersuchungen des Einflusses verschiedener Hormone auf die Struktur der Speicheldrüsen ging man auch an die Untersuchung des Einflusses der Speicheldrüsenexstirpation auf die endokrinen Organe heran, weil man eine Klärung über eine möglicherweise endokrine Funktion der Speicheldrüsen erhoffte. So schien die Entspeichelung eine allgemeine Atrophie des Rattenuterus' wie auch Veränderungen in der Nebennierenrinde weiblicher Tiere zu verursachen (49). In einer anderen Arbeit hatte die Entspeichelung keinen Effekt auf die Nebennierenrinde bei Männchen und Weibchen, während aber ein deutlicher Gewichtsverlust der Testes festgestellt wurde; die Wirkung auf das Uterusgewicht war zweifelhaft (47).

Zu letzteren Untersuchungen kann noch nicht viel Positives berichtet werden.

dd) Schlußbetrachtung der Voruntersuchungen

Über die Art des Einflusses der Hypophyse auf die Speicheldrüsenfunktion geben zwei oben angeführte Ergebnisse Auskunft: BIXLER und Mitarbeiter (s. S. 10) fanden, daß bei hypophysektomierten Ratten gleichzeitige Gaben von Testosteron und Thyroxin atrophische Veränderungen der Speicheldrüsen verhinderten. Dasselbe Ergebnis erzielten GRAD und LEBLOND (s. S. 10) bei kastrierten und schilddrüsenexstirpierten Tieren, denen Testosteron in Verbindung mit Thyroxin gegeben wurde. Daraus läßt sich folgern, daß der Einfluß der Hypophyse auf die Speicheldrüsen nur indirekt sein kann, und zwar über die Schilddrüse (thyreotropes Hormon) und die Keimdrüsen (gonadotropes Hormon), die ihrerseits direkt die Speicheldrüsen beeinflussen.

Wenig glaubhaft sind die Ergebnisse von LACASSAGNE und CHAMORRO (s. S. 10): es ist unwahrscheinlich, daß bei hypophysektomierten Tieren zur Normalisierung der Speicheldrüsenfunktion größere Sexualhormongaben notwendig waren als bei kastrierten Tieren. Falls dies jedoch der Fall gewesen sein sollte, so steht das in heftigem Widerspruch zu den Ergebnissen von GRAD und LEBLOND (s. S. 10), die bei schilddrüsenexstirpierten und gonadektomierten Tieren (was nach obigen Darlegungen der Wirkung der Hypophysektomie gleichkommt) durch Testosteron allein die darniederliegende Funktion der Speicheldrüsen nicht beheben konnten.

Auf Seite 16 zeigte ich, daß MUHLER und Mitarbeiter selbst eigene Versuche revidiert haben. Es ist ein grober Widerspruch zu den Angaben der gleichen Autoren, daß die Kastration bei speicheldrüsenexstirpierten Ratten eine karies-reduzierende Wirkung gezeitigt hat. Es besteht kein Zweifel, daß der Speichel eine bedeutende Rolle in der Kariesgenese spielt; er wird endogen beeinflußt. Wenn die Speicheldrüsen exstirpiert worden waren, wie soll nun die Kariesreduktion herbeigeführt werden, wenn der Mittler, die Speicheldrüsen und der Speichel, nicht mehr vorhanden sind? Wie soll dieser endogene Faktor allein, die Auswirkungen der Kastration, jetzt einen exogenen Einfluß ausüben und die Karies reduzieren? Wenn der Speichel die Speicheldrüsen verlassen hat, gehört er ja bekanntlich den exogenen Faktoren bei der Karies an.

Dieser deutliche Widerspruch in den Versuchen von MUHLER und Mitarbeitern war der Anlaß dazu, daß wir eigene Versuche durchführten, um den Einfluß der Keimdrüsen auf die Kariesfrequenz zu untersuchen.

III. METHODIK DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Das Ziel der eigenen Untersuchungen war die Überprüfung der Auswirkung von Kastration und Hormonsubstitution auf den Kariesbefall und auf histologische Speicheldrüsenveränderungen in Albinoratten, wobei die Kastration nicht, wie bisher üblich, chirurgisch, sondern röntgenologisch[†] vorgenommen wurde. Die Versuchstiere wurden in vier Gruppen eingeteilt, von denen die erste kastriert wurde; die zweite Gruppe wurde kastriert und bekam die entsprechenden Sexualhormone verabreicht; bei der dritten Gruppe handelt es sich um eine Kontrollgruppe, die entspeichelt wurde, während die Tiere der vierten Gruppe als reine Kontrollen dienten, bei denen kein Eingriff vorgenommen wurde.

Die nicht kariesanfälligen Albinoratten waren zu Beginn des Versuchs durchschnittlich acht Wochen alt. Die Versuchsdauer betrug 150 Tage. Das Futter der Versuchstiere wurde zu Beginn der Versuchsperiode auf kariogene Kost

[†]) An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr. H. Lossen, Direktor des Röntgen- und Strahleninstituts der Universität Mainz, und Herrn Oberarzt Priv. Doz. Dr. W. Lorenz für ihre freundliche Beratung und technische Unterstützung beim Kastrieren der Ratten recht herzlich gedankt.

umgestellt, während die Tiere von der Entwöhnung bis zu diesem Zeitpunkt mit Gerstenkörnern und Fischmehl ernährt wurden. Wasser und Futter wurden ad libitum gereicht. Die Tiere wurden zu je zwei oder drei in Holzkäfigen mit Hobelspanstreu untergebracht. Am Ende der Versuchszeit wurden die Tiere mit überdosierter Chloroform-Narkose getötet. Die Ober- und Unterkiefer wurden zum Zweck der makroskopischen Kariesdiagnostik entfernt und bis zur Untersuchung in 10%iger Formalinlösung aufbewahrt; ebenso die Speicheldrüsen dieser Tiere für die histologische Untersuchung.

a) Kost

Als Futter wurde den Versuchstieren die von CREMER und ROZEIK (50) erprobte kariogene Kostform CrR gereicht, die sich an unserem Institut für die experimentelle Kariesforschung bei Ratten bewährt hat. Die Kost besteht aus 50% Gerstenschrot und je 25% Fischmehl und Puderzucker. Das verwendete Gerstenschrot passiert zu 99% ein 1,0 mm-Sieb, zu 70% ein 0,5 mm-Sieb, zu 46% ein 0,3 mm-Sieb und zu 31% ein 0,15 mm-Sieb. Der Zucker soll ein 1,5 mm-Sieb vollständig passieren, damit eine homogene Durchmischung mit dem übrigen Futter möglich ist. Das Futter wird trocken verabreicht. Die Tiere gedeihen bei dieser Kostform gut.

b) Kastration

Die Tiere der Gruppe I und II wurden mit Röntgenstrahlen kastriert. Um die durch die Kastration zu erwartenden Nebenwirkungen auf ein Minimum zu beschränken und zu warten, bis die Entwicklung und Schmelzreifung der Molaren abgeschlossen ist, wurde das Alter der Tiere zu Beginn des Experiments von acht Wochen gewählt. Bekanntlich dauert der Durchbruch der Molaren der Ratte bis zum 38. Lebenstag; mit diesem Alter sind sie zwar durchgebrochen, in ihrem Wachstum aber noch nicht abgeschlossen.

Die Bestrahlung der Hoden und Ovarien wurde mit einer Dosis von 1000 r bei Tubus 10 und einer Belichtungszeit von 6'24" durchgeführt. Die Dosis von 1000 r ist völlig ausreichend zur Sterilisation von Ratten. WATTENWYL und JOEL (51) stellten bei Bestrahlung der Rattenhoden mit 900 r eine völlige Sterilisation fest, was auch nachstehender Tabelle Nr. 5 ersichtlich ist; neben der histologischen Untersuchung von Hoden und Nebenhoden in zeitlich verschiedenen Abständen nach der Bestrahlung wurden auch Spermatests und Fruchtbarkeitstests durchgeführt, die bei einer Bestrahlung von 900 r negativ ausfielen.

Zur Durchführung der Kastration wurden die Tiere mit 10%iger Evipan-Natrium-Lösung i. m. narkotisiert und auf dem Rücken liegend in ausgespannter Lage auf ein Operationsbrettchen gebunden; der Tubus 10 wurde fest auf die Hoden bzw. auf die Gegend der Ovarien aufgesetzt. Die Belichtungszeit betrug 6' 24".

Um eine evtl. mögliche Schädigung der am Ende der Versuchszeit zu untersuchenden Speicheldrüsen durch Sekundärstrahlen festzustellen, wurde ein Vorversuch durchgeführt, um die Stärke der Strahlung im Kopf-Hals-Gebiet während der Dauer der Kastration zu ermitteln. Ein Männchen und ein Weibchen wurden wie oben angegeben bestrahlt; im Nacken der Tiere wurde eine Kondensatorkammer mit Heftpflaster fixiert, die nach der Bestrahlung der Gonaden am Kondiometer ausgewertet wurde. Bei dem männlichen Tier betrug die Strahlung 81 mr, beim Weibchen, entsprechend dem geringeren Abstand zwischen Ovarien und Kopf-Hals-Gebiet, 168 mr. Die Strahlungsbelastung der Speicheldrüsen während des Vorgangs der Kastration mit Röntgenstrahlen ist also derart gering, daß durch Sekundärstrahlen degenerative Veränderungen derselben nicht zu erwarten sind.

Drei Wochen nach der Bestrahlung wurden unseren Tieren der Gruppe I und II zur Überprüfung der Unfruchtbarkeit intakte Männchen bzw. Weibchen bis zum Versuchsende zugesetzt; eine Nachkommenschaft blieb aus.

c) Hormonsubstitution

Die Tiere der Gruppe II erhielten nach ihrer Kastration wöchentlich Depot-Sexualhormone i. m.: die männlichen Tiere 2,5 mg Testosteronpropionat als Kristallsuspension; die Weibchen eine Lutrogen-Injektion in den Oberschenkel, in der 1,6 mg Progesteron und 0,16 mg Follikelhormon in Öl enthalten waren.

d) Speicheldrüsenexstirpation

Die Speicheldrüsen der Kontrollgruppe III wurden nach der Beschreibung von ROZEIK (52) exstirpiert. Die Operation wurde in Evipan-Natrium-Narkose i. m. durchgeführt, und zwar wurde 10%ige Evipan-Natrium-Lösung in den Oberschenkel injiziert. Für männliche Ratten wurde die von ROZEIK (53) angegebene Dosis von 0,6 - 0,7 ccm pro 200 g Körpergewicht (= 60 bis 70 mg/200 g Körpergewicht) angewandt; bei den weiblichen Ratten genügte eine Dosis von 0,3 - 0,4 ccm = 30 bis 40 mg/200 g Körpergewicht. Mit diesen Dosen wurde bei den Männchen ein Toleranzstadium mit einer Schlaf-

Ratte Nr.	Kontrollen, Semikastration vor Bestrahlung				Tage nach der Bestrahlung	Hoden Gewicht
	Hoden		Nebenhoden			
	Gewicht mg	Hist. Befund	Gewicht	Hist. Befund		
304	1.250	normal	390	normal	75	370
305	1.180	normal	370	normal	100	550
405	1.210	normal	410	normal	150	220
406	1.180	normal	320	normal	200	720

Tabelle Nr.5: Die Wirkung von Röntgenstrahlung
- Völlige Sterilisation bei 9000 R

		Spermatest		Fruchtbarkeits-Test	
Nebenhoden Licht	Hist. Befund	Tage nach Bestrahlung	Ejakulat. Test	Tage nach Bestrahlung	Ergebnis
0	leer	50, 70, 75	neg.	50-75	neg.
0	z. T. leer, z. T. Detritus	70, 75, 100	neg.	75-100	neg.
0	leer	75, 125, 150	neg.	100-150	neg.
5	leer	100, 150, 175, 200	neg.	150-200	neg.

n Rattenhoden n. WATTENWYL und JOEL (51)

dauer von 1 1/2 bis 2 Stunden, bei den Weibchen von 1 1/2 bis 3 Stunden erreicht, die nicht nur die Durchführung großer Eingriffe erlaubt, sondern auch der Operationswunde Zeit zum Verkleben läßt, bevor das Tier erwacht.

Die Exstirpation der Speicheldrüsen nach ROZEIK (52) sieht vor, daß nach der Narkose und vor der Operation die Ventralfläche des Halses rasiert und mit Jodtinktur desinfiziert wird und das Tier auf dem Operationsbrettchen in Dorsallage fixiert wird. Die Cutis wird durch Längsschnitt durchtrennt, der ungefähr 3 cm lang ist, etwa 1 cm unterhalb der Unterlippe beginnt und an der Mittellinie der Ventralfläche des Halses verläuft. Die Hautränder werden mobilisiert und mit doppelzinkigen Williger-Haken gehalten. Unter der Haut befindet sich die Fascia colli, die auch in der Mittellinie durchtrennt wird. Beiderseits dieses Schnittes liegen dann symmetrisch die Speicheldrüsen-Pakete (Sublingualis, Submaxillaris und Parotis), die von der Fascia abpräpariert und entfernt werden. In der Gegend des Masseter, zwischen Fascia und Haut, geht man in die Tiefe bis ungefähr zur Orbita. Die Glandula exorbitalis-lacimalis leuchtet dann zart beige durch, wird freigelegt und exstirpiert. Dasselbe geschieht auf der anderen Seite. Die Vernähung von Fascia und Haut erfolgt getrennt. Die Heilung vollzieht sich per primam. Nach etwa zwei Wochen ist das Verhalten der Tiere wieder normal.

e) Kariesdiagnostik

Zur Feststellung der Kariesfrequenz der Versuchstiere wurden diese nach Beendigung der Versuchsperiode von 150 Tagen durch überdosierte Chloroform-Inhalationsnarkose getötet, ihre Kiefer entfernt und von allen Weichteilen befreit. Die Molaren wurden durch eine Binokular-Lupe (10-fache Vergrößerung) betrachtet und mit einer spitzen Sonde auf die Kariesläsionen untersucht, die für die Bestimmung des Kariesbefalls und des Kariesausmaßes der verschiedenen Gruppen wichtig sind. Bei der Kariesauswertung wurde die von ROZEIK und HERRMANN (54) angegebene Klassifikation zugrunde gelegt.

Größe 1: Läsionen, die so klein sind, daß sie gerade auffindbar sind.

Größe 2: Läsionen, die größer als 1 sind und in die die Sonde leicht eingeführt werden kann.

Größe 3: Kavitäten, die durch Zerstörung der größeren Fissuren entstanden sind.

Größe 4: Zusammengeflossene Kavitäten, wo der größere Teil des Zahns zerstört ist.

f) Histologische Untersuchung der Submaxillarspeicheldrüsen

Von den Speicheldrüsen wurden nur die Submaxillarspeicheldrüsen histologisch ausgewertet, da in den übrigen Speicheldrüsen keine bemerkenswerten und meßbaren Veränderungen festgestellt werden konnte. Es wurde die Anzahl der mukösen Endstücke der Gl. submaxillaris pro Flächeneinheit festgestellt: unter dem Mikroskop wurde durch Drehen eines graduierten Okulars ein aus konzentrischen Ringen bestehender Kreis ausgezählt, der einen Flächeninhalt von $1,628 \text{ mm}^2$ hatte.

Selbstverständlich ist ein solches Auszählverfahren immer mit einer kleinen Fehlerquelle behaftet. Auch ist die Stelle der Speicheldrüse, wo die Auszählung der Endstücke durchgeführt wurde - am Rande oder in der Mitte der Drüse - eine Quelle für Fehler. Es sollen daher nur signifikante Unterschiede in der Zahl der mukösen Endstücke bei der Beurteilung Berücksichtigung finden.

Auf die Messung der durchschnittlichen Durchmesser der mukösen Endstücke wurde verzichtet, da dies bei den uneinheitlichen Schnittflächen der getroffenen Gebilde und der minimalen Größendifferenzen kaum zu brauchbaren Ergebnissen führen dürfte.

IV. ERGEBNISSE

Tiergruppe	Anzahl d. Tiere	Geschlecht	Kariesbefall pro Tier MW	Kariesausmaß pro Tier MW
I. Kastriert	19	♂	0,95 $\pm$ 0,35	1,37 $\pm$ 0,65
	5	♀	0,8 $\pm$ 0,17	1,0 $\pm$ 0,6
II. Kastriert + Hormone	11	♂	0,82 $\pm$ 0,33	0,82 $\pm$ 0,33
	3	♀	2,33 $\pm$ 1,86	4,33 $\pm$ 3,87
III. Exstirpiert	9	♂	2,17 $\pm$ 0,75	5,0 $\pm$ 2,42
IV. Kontrollen	9	♂	0,89 $\pm$ 0,26	0,89 $\pm$ 0,26
	6	♀	0,67 $\pm$ 0,11	0,67 $\pm$ 0,11

Tabelle Nr. 6

Bei den Ergebnissen aus obiger Tabelle ist zu beachten, daß der Kariesbefall pro Gruppe von der Anzahl der Läsionen, das Kariesausmaß von Anzahl und Größe der Läsionen bestimmt wird. In der Tabelle sind die Gruppenmittelwerte für beide Geschlechter getrennt mit der Abweichung angegeben.

Tiergruppe	MW der Anzahl der mukösen Endstücke pro Fl. E.
I. Kastriert	97 $\pm$ 1,9
II. Kastriert + Hormone	135 $\pm$ 6,9
IV. Kontrollen	129 $\pm$ 5,8

Tabelle Nr. 7

V. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Wie aus Tabelle Nr. 6 ersichtlich ist, ist die Kariesfrequenz der männlichen Tiere der Gruppe I (Kastriert), II (Kastriert + Hormone) und IV (Kontrollen) ohne statistisch bedeutenden Unterschied. Dasselbe kann auch von den weiblichen Tieren gesagt werden, mit Ausnahme der Tiere der Gruppe II (Kastriert + Hormone), die gegenüber den Tieren der Gruppe I und IV eine Tendenz zur Erhöhung des Kariesbefalls aufzeigt. Eine statistisch bedeutende Erhöhung des Kariesbefalls gegenüber allen anderen Gruppen zeigten nur die Tiere der Gruppe III (Exstirpiert). Der Kariesbefall der männlichen und weiblichen Versuchstiere ist annähernd gleich, abgesehen von dem der Tiere der Gruppe II, der aber statistisch auch unbedeutend ist.

Tabelle Nr. 7 gibt die Anzahl der mukösen Endstücke der Submaxillarspeicheldrüsen pro Flächeneinheit für die Gruppen I, II und IV wieder. Während die Zahl der Endstücke der kastrierten Tiere, die Hormone bekamen (Gruppe II), annähernd gleich ist der der Kontrollen (Gruppe IV), ist eine leichte Verminderung der Zahl der mukösen Endstücke der kastrierten Ratten (Gruppe I) gegenüber den beiden anderen Gruppen festzustellen.

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Kastration von männlichen und weiblichen Albinoratten wirkte sich nicht karieshemmend aus, wie diesbezügliche Versuche anderer Autoren (s. o. S. 14) erbrachten; der Kariesbefall der Tiere der Gruppe I (s. Tabelle Nr. 6), verglichen mit dem der Kontrollgruppe IV, ist annähernd gleich; demgegenüber ist die Zahl der mukösen Endstücke in der Gl. submaxillaris der Gruppe I gegenüber der Gruppe IV leicht gesenkt. Wenn man von dem Standpunkt ausgeht, daß eine kariesvermindernde Wirkung der Kastration über eine Änderung der histologischen Struktur der Speicheldrüsen vonstatten geht und diese Ausdruck einer veränderten Speichelzusammensetzung oder Speichelmenge ist, die der Karies entgegenwirkt, so kann man sagen, daß in unseren Versuchen, trotz einer leichten Verminderung der Anzahl der mukösen Endstücke in den Submaxillarspeicheldrüsen der kastrierten Ratten, anscheinend keine Änderung der Qualität oder Quantität des Speichels durch die Kastration hervorgerufen wurde, die dem Kariesprozeß entgegenwirkte.

Gaben von Testosteron an kastrierte Männchen vermochten keinen deutlichen Unterschied im Kariesbefall gegenüber den Männchen der Gruppe I und IV

hervorzurufen. Gaben von Lutrogen zeigten bei kastrierten weiblichen Ratten eine Tendenz zur Kariesvermehrung auf, aber nicht in dem Maß, wie in den Versuchen von MUHLER und SHAFER (s. o. S. 13) festgestellt wurde.

Bei den Versuchen von MUHLER und SHAFER (s. S. 13) wurde der durch Kastration verminderte Kariesbefall durch Verabreichung von Sexualhormonen wieder erhöht, blieb jedoch unter dem Stand der Kontrollen. Da bei meinen Versuchen eine Kariesverminderung durch Kastration ausblieb, hätte man einen Anstieg des Kariesbefalls der Gruppe I (Kastriert + Hormone) gegenüber dem der Gruppe I (Kastriert) und IV (Kontrollen) erwarten dürfen. Dieser blieb jedoch aus. Dabei war die Anzahl der mukösen Endstücke in den Submaxillarspeicheldrüsen der Gruppe II gegenüber der Gruppe I deutlich erhöht, während sie annähernd gleich war dem der Kontrollgruppe IV.

Offensichtlich hatte die Kastration und Verabreichung von Sexualhormonen einen Einfluß auf das histologische Bild der Submaxillarspeicheldrüsen; eine Änderung der Aktivität der Speicheldrüsen scheint aber nicht stattgefunden zu haben. In den im Literaturteil angeführten Arbeiten wurde stets eine Parallelität zwischen der Anzahl der mukösen Endstücke der Submaxillarspeicheldrüsen und dem Kariesbefall festgestellt, woraus man auf eine veränderte Zusammensetzung des Speichels oder eine veränderte Speichelmenge schloß. Nach dieser Hypothese dürfte bei meinen Versuchen, trotz einiger Schwankungen in der Speicheldrüsenstruktur, eine Wirkung von Kastration und Hormongaben auf die Zusammensetzung des Speichels oder dessen Menge, gemessen am veränderten Kariesbefall, ausgeblieben sein.

Es stellt sich nun die Frage nach dem Grund dieser unerwarteten Ergebnisse. Die veränderte Methode der Kastration, nämlich durch Röntgenbestrahlung anstatt durch einen chirurgischen Eingriff, kann nicht in Zweifel gezogen werden, weil eine völlige Sterilisation der Tiere der Gruppe I und II als sicher gestellt gelten kann. Auch scheiden etwaige Schädigungen der Speicheldrüsen durch die bei der röntgenologischen Kastration angefallene Sekundärstrahlung aus, wie der Vorversuch eindeutig ergeben hat (s. Methodik).

Demgegenüber ist die Beeinflussung des Kariesgeschehens als solchem in dem gewählten Versuchsalter von 60 Tagen unbedingt erwiesen durch den durch Speicheldrüsenexstirpation signifikant erhöhten Kariesbefall der Tiere der Gruppe III (Exstirpiert).

Einen wichtigen Faktor mag das Alter der Ratten zu Beginn der Versuchsperiode darstellen. Da die Schmelzreifung bei 30-Tage alten Ratten noch nicht abgeschlossen ist, scheint zu diesem Zeitpunkt eine Einflußnahme auf die Karies-

frequenz leichter möglich zu sein als bei 60-Tage alten Ratten, bei denen die Schmelzreifung schon vollzogen ist. Auch BIXLER, MUHLER und SHAFER (s. S. 16) konnten bei Kastration von Ratten beiderlei Geschlechts im Alter von 60 Tagen keine bedeutende Wirkung auf die Kariesfrequenz feststellen, wofür die Autoren keine Erklärung abgaben. Die durch die Kastration und die mit ihr verbundenen Störungen im Hormonhaushalt und Stoffwechsel wirken sich anscheinend bei einem jüngeren Tier mehr aus als bei einem älteren.

NAKFOOR, HUNT und HOPPERT (55) stellten bei ihren Versuchen fest, daß bei älteren Ratten viel langsamer Karies auftrat als bei jungen Tieren (gleich nach dem Entwöhnen) bei gleicher Kost. Diese langsamere Kariesentwicklung bei älteren Tieren wurde auch von BRAUNSCHNEIDER, HUNT und HOPPERT (56) in einem Versuch beobachtet, und zwar erhielten zwei Gruppen von Ratten, von denen die erste 100 Tage, die zweite 35 Tage alt waren, die gleiche Schrotkost. Die Karies trat bei der ersten Gruppe 28 Tage später als bei der zweiten auf.

Aus Beobachtungen von ROZEIK (57) ist noch hinzuzufügen, daß die Karies bei den älteren Tieren nicht nur später auftritt, sondern daß auch Kariesfrequenz und -ausmaß bei gleicher Anzahl von Versuchstagen hinter dem der jüngeren Tiere zurückbleibt.

Da der Einfluß eines Zuwenig oder Zuviel an Sexualhormonen über die Struktur der Submaxillarspeicheldrüsen der Ratte noch keine Schlüsse für eine veränderte Speichelmenge oder -zusammensetzung erbracht hat, bleibt die Frage nach der Art des Wirkungsmechanismus von Kastration und Hormongaben auf verminderten bzw. vermehrten Kariesbefall offen. Auch aufgrund meiner Versuchsergebnisse kann dazu nicht viel gesagt werden. Es ist sowohl eine Veränderung der Speichelmenge als auch dessen Qualität möglich, wobei nicht unbedingt an einem hormonalen Faktor im Speichel festgehalten werden muß. Allem Anschein nach greifen die Sexualhormone in einer anderen, noch ungeklärten Art und Weise in das Kariesgeschehen ein.

Aus der Praxis ist uns der Kariesanstieg während der Pubertät und des Klimakteriums bekannt. Die erste zeichnet sich durch hohe Aktivität der Keimdrüsen, die zweite durch Erlöschen derselben aus. Weder die Ergebnisse von MUHLER und Mitarbeitern noch meine Ergebnisse konnten diese Erscheinung bestätigen. MUHLER und Mitarbeiter stellten eine Kariesreduktion nach der Kastration fest (s. S. 13); dieser Kariesbefall erhöhte sich nach Gaben von Sexualhormonen, erreichte aber nicht die Kariesfrequenz der Kontrolltiere. In meinen Versuchen war nach der Kastration keine Kariesreduktion feststellbar. Wenn

die Ergebnisse in den Tierversuchen dem Befund beim Menschen analog verlaufen sollten, so müßte z.B. nach der Kastration der Ratten, die dem Klimakterium bei Menschen entspricht, eine Karieserhöhung festzustellen sein. Ob diese Diskrepanz in der Natur der Ratte oder als Folge der Verabreichungsart des Hormons (Stoßdosis) liegt, kann aufgrund des vorliegenden Versuchs nicht beurteilt werden.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

62 Albinoratten wurden für einen Versuch zur Feststellung der Beziehungen zwischen Keimdrüsen, Speicheldrüsen und Kariesbefall verwendet. Die Tiere der Gruppe I und II wurden mit Röntgenstrahlen kastriert; letztere Gruppe erhielt wöchentliche Injektionen eines Sexualhormons. Als Kontrollen dienten die Tiere der Gruppe III, denen die Speicheldrüsen entfernt wurden, und die Tiere der Gruppe IV, bei denen kein Eingriff vorgenommen wurde. Das Alter der Tiere zu Beginn der Versuchsperiode betrug 60 Tage, die Versuchsdauer 150 Tage. Die Tiere aller Gruppen erhielten kariogene Kost und Wasser ad libitum.

Zu Ende der Versuchsperiode wurden die Tiere getötet, ihre Zähne auf Karies und ihre Submaxillarspeicheldrüsen auf histologische Veränderungen untersucht.

Während der Kariesbefall der Tiere der Gruppe I, II und IV keine wesentlichen Unterschiede zeigte, war der Kariesbefall der speicheldrüsenexstirpierten Kontrollgruppe III gegenüber allen anderen Gruppen signifikant erhöht.

Die Anzahl der mukösen Endstücke in den Submaxillarspeicheldrüsen der Tiere der Gruppe I war leicht gesenkt gegenüber der der Gruppe II und IV, während kein Unterschied zwischen der Gruppe II und IV festgestellt wurde (vgl. SHAFER und MUHLER, S. 15 und S. 18).

Ein Vergleich zwischen dem Kariesergebnis des vorliegenden Versuchs und dem Kariesbefall beim Menschen während der Pubertät und des Klimakteriums konnte nicht gezogen werden.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Port-Euler: Lehrbuch der Zahnheilkunde, 6. Auflage, Verlag J.F. Bergmann, München, 1951, S. 119 u. 121
- 2) Miller, W.D.: Microorganisms of the human mouth, 1890, zit. v. Toverud, G., Introductory Review, in: Survey of the literature of Dental Caries 1952; Dental Cosmos 44: 425 (1902)
- 3) Gottlieb, B.: Ätiologie und Prophylaxe der Zahncaries. - Z. Stomatol. 19: 129 (1921)
- 4) Schatz, A. u. J.J. Martin: Some comments on chelation by oral bacterial products. - J. Norw. Dent. Assoc. 68: 425 (1957)
- 5) Schatz, A. u. J.J. Martin: Some perspectives of dental caries research: Microbiological and Biochemical Considerations. - Annals of Dentistry 17: 1 (1958)
- 6) Nikiforuk, G. u. L. Screebny: Demineralization of hard tissues by organic chelating agents at neutral pH. - J. Dent. Res. 32: 859 (1953)
- 7) Kite, O. W., J. H. Shaw, R. F. Sognaes: The prevention of experimental tooth decay by tube-feeding. - J. Nutr. 42: 89 (1950)
- 8) Bunting, R. W.: The experimental production of dental caries in animals. - Dental Cosmos 67: (1925)
- 9) Hoppert, C. A.: The production of dental caries in rats fed an adequate diet. - Science 74: 77 (1931)
- 10) Shaw, J. H.: Dental caries in the cotton rat. - J. Nutr. 28: 333 (1944)
- 11) Shaw, J. H.: Effects of dietary composition on tooth decay in the albino rat. - J. Nutr. 41: 13 (1950)
- 12) Shaw, J. H.: Dental caries in the cotton rat. VI. The effect of the amount of protein, fat and carbohydrate in the diet on the incidence and extent of carious lesions. - J. Nutr. 31: 439 (1946)
- 13) Kearney, B.: J. Dent. Res. 20: 280 (1941)
- 14) Shaw, J. H.: Carious lesions in cotton rat molars. An effect of the type of cage and bedding on the initiation and development of carious lesions. - J. Dent. Res. 28: 495 (1949)
- 15) Hunt, H. R.: Hereditary and environmental factors influencing tooth decay in the albino rat. - Rec. Genetics Soc. Am. 16: 37 (1947)
- 16) Kondo, S., T. Ichikawa, M. Arai: Über experimentelle Erzeugung der Zahnkaries durch Ausfall der Speicheldrüsenfunktion. - Tr. Soc. path. jap. 28: 461 (1938)
- 17) Cheyney, V. D.: Effects of selective salivary gland exstirpation upon experimental dental caries in the rat. - Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 42: 587 (1939)

- 18) Klapper, C.E.: Influence of salivary gland exstirpation on development of dental caries in the Syrian Hamster. - J.Dent.Res. 30: 486 (1951)
- 19) Schwartz, A. u. J.H. Shaw: Studies on the effect of selective desalivation on the dental caries incidence of albino rats. J. Dent.Res. 34: 239 (1955)
- 20) Keller, R.F., H.R. Hunt, C.A. Hoppert: Dental caries in caries-susceptible and caries-resistant albino rats (*rattus norvegicus*) in the absence of secretions of the parotid gland. - J.Dent.Res. 33: 558 (1954)
- 21) Shaw, J.H.: Carious lesions in cotton rat molars. - The role of mechanical factors studied by the extraction of the antagonistic molars. - J. Dent.Res. 26: 47 (1947)
- 22) Rathje, W. u. E. Fröhlich: Über den Zusammenhang von Kariesanfälligkeit, Viskosität und Sekretionsgeschwindigkeit des Speichels. - DZZ 4: 959 (1949)
- 23) Trimple, H.C., J.W. Etherington, P.K. Losch: Rate of secretion of saliva and incidence of dental caries. - J. Dent.Res. 17: 299 (1938)
- 24) Euler, H.: Die Kariesätiologie. - C. Hanser Verlag, München, 1948, S. 27.
- 25) Worth, J.: Diss. Erlangen (1954)
- 26) Ericsson, Y.: Enamel-apatite solubility. Investigations into the calcium-phosphate equilibrium between enamel and saliva and its relations to dental caries. - Acta odontol. scand. 8: Suppl. 3 (1949)
- 27) Lammers, Th. u. H. Hafer: Biologie der Zahnkaries. - A. Hüthig Verlag, Heidelberg, 1956, S. 123, 136 u. 141
- 28) Turner, N.C., J.H. Scribner, J.T. Bell: Titratable acidity, titratable alkalinity, and pH of the saliva for 315 children aged 5 to 11 years. - J. Dent.Res. 32: 688 (1953)
- 29) Turner, N.C., J.H. Scribner, J.T. Bell: The relationship of titratable acidity, titratable alkalinity, and pH to the incidence of dental caries. - J. Dent.Res. 33: 55 (1954)
- 30) Ito, zit. n. Dechaume, M.: Endocrinologie des glandes salivaires. - Revue de stomatologie 59: 339 (1958)
- 31) Lacassagne, A.: Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris. - C. r. Soc. Biol. 133: 180 (1940)
- 32) Lacassagne, A. u. P. Chamorro: Réaction à la testostérone de la glande sous-maxillaire atrophiee consécutivement à l'hypophysectomie chez la souris. - C. r. Soc. Biol. 134: 223 (1940)

- 33) Bixler, D., R. Webster, J. Muhler: The effect of testosterone, thyroxine, and cortison on the salivary glands of the hypophysectomized rat. - J. Dent. Res. 36: 566 (1957)
- 34) Shafer, W.G., H.B. Clark, J.C. Muhler: The inhibition of hypophysectomy-induced changes in the rat submaxillary glands. - Endocrinology 59: 516 (1956)
- 35) Grad, B. u. C. Leblond: The necessity of testis and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary gland in the male rat. - Endocrinology 45: 250 (1949)
- 36) Arvy, L. u. M. Gabe: Action de la thyroïdectomie et des injections de Thyroxine sur la glande sous-maxillaire de la souris Albinos. - Compt. rend. Acad. Sc. 230: 1611 (1950)
- 37) Muhler, J.C. u. W.G. Shafer: The effect of feeding desiccated thyroid and thiouracil on dental caries in rats. - Science 119: 687 (1954)
- 38) Muhler, J.C., D. Bixler, W.G. Shafer: The relationship between fluorine and the activity of the thyroid gland on the incidence of dental caries in the rat. - J. Dent. Res. 36: 382 (1957)
- 39) Bixler, D., J.C. Muhler, W.G. Shafer: The relationship between the histology of the thyroid and salivary glands on the incidence of dental caries in the rat. - J. Dent. Res. 36: 571 (1957)
- 40) Muhler, J.C. u. W.G. Shafer: Relationship of thyroid function to dental caries experience in salivary-adenectomized rats. - J. Dent. Res. 36: 95 (1957)
- 41) Lacassagne, A. u. R. Caussé: Dimorphisme sexuel de la glande rétro-linguale chez la souris. - C. r. Soc. Biol. 135: 241 (1941)
- 42) Bulliard, H. u. P. Delsuc: Action de l'hormone mâle et de la castration sur la glande rétrolinguale et la parotide du rat. - C. r. Soc. Biol. 135: 741 (1941)
- 43) Muhler, J.C. u. W.G. Shafer: The effect of orchietomy and ovariectomy on dental caries in immature rats. - J. Dent. Res. 31: 798 (1952)
- 44) Shaw, H.: Studies on effect of gonadectomy on dental caries activity in white rats and in cotton rats. - J. Dent. Res. 29: 798 (1950)
- 45) Muhler, J.C. u. W.G. Shafer: The effect of various androgens and estrogens on dental caries in the rat. - J. Dent. Res. 34: 661 (1955)
- 46) Shafer, W.G. u. J.C. Muhler: Effect of gonadectomy and sex hormones on the structure of rat salivary glands. - J. Dent. Res. 32: 262 (1953)
- 47) Bixler, D., J.C. Muhler, W.G. Shafer: The effects of castration, sex hormones, and desalivation on dental caries in the rat. - J. Dent. Res. 34: 889 (1955)

- 48) Bixler, D., J. C. Muhler, W. G. Shafer: The effects of sex hormones on dental caries in desalivated rats. - J. Dent. Res. 36: 709 (1957)
- 49) Muhler, J. C. u. W. G. Shafer: Effect of desalivation on dental caries and castration and desalivation on fluorine storage in the rat. - J. Dent. Res. 33: 346 (1954)
- 50) Cremer, H. D. u. F. Rozeik: Eine neue Kostform für Versuche über experimentelle Zahnkaries bei Ratten. - DZZ 11: 271 (1956)
- 51) Wattenwyl, H. v., u. C. A. Joel: Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf den Rattenhoden. - Strahlentherapie 72: 70 (1943)
- 52) Rozeik, F.: Exstirpation der Speicheldrüsen bei der Ratte. - ZRf. 56: 76 (1955)
- 53) Rozeik, F.: Toxizität von Evipan-Na bei intramuskulärer Verabreichung an die Ratte. - Zahnärztliche Praxis 8: H. 20 (1957)
- 54) Rozeik, F. u. M. Herrmann: Über den Einfluß der Speicheldrüsen auf den Mineralstoffwechsel. - DZZ 16: 1055 (1959)
- 55) Nakfoor, E. C., H. R. Hunt, C. A. Hoppert: Fracturing of the molar teeth in caries-susceptible and caries-resistant albino rats. - J. Dent. Res. 31: 143 (1952)
- 56) Braunschneider, I., H. R. Hunt, C. A. Hoppert: The influence of age in the development of dental caries in the rat (*rattus norvegicus*). - J. Dent. Res. 27: 154 (1948)
- 57) Rozeik, F.: Persönliche Mitteilung
- 58) Becker, W.: Die Klinik der Erkrankungen der großen Kopfspeicheldrüsen. - Laryng. Rhin. Otol. 37: 206 (1958)



An dieser Stelle ist es mit eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. F. Rozeik für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referats zu dieser Arbeit zu danken. Besonderen Dank schulde ich ihm für die freundliche und sachkundige Beratung bei der Durchführung der Tierexperimente mit all ihren technischen Vorkommnissen sowie bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. J. Kluczka spreche ich für die freundliche Übernahme des Correferats meinen herzlichen Dank aus.

Ferner gebührt allen Hilfskräften, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, Dank und Anerkennung.



LEBENS LAUF

Als Sohn des Zahnarztes Heinz Hübers und seiner Ehefrau Klara, geb. Zebski, wurde ich am 9.4.1934 in Klarenthal/Saar geboren. In Klarenthal besuchte ich von 1940 bis 1944 die Volksschule, in Völklingen/Saar von 1945 an das Staatliche Realgymnasium für Jungen, wo ich im Juni 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich in Mainz das Studium der Zahnheilkunde, wo ich im Februar 1956 die zahnärztliche Vorprüfung und im Dezember 1958 das Zahnärztliche Staatsexamen ablegte. - Seit Januar 1959 bin ich als zahnärztlicher Assistent in Saarbrücken tätig.



GESAMTHERSTELLUNG:
DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

